

THESIS

MUNICH

1966

ANGEBORENE FAMILIÄRE HERZFEHLER

Sigrid Wendt

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
IM DR. VON HAUNERSCHEN KINDERSPITAL
Direktor: Professor Dr. A. Wiskott

ANGEBORENE FAMILIÄRE HERZFEHLER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sigrid Wendt
aus Endbach

München 1966

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Privatdozent Dr. K. Bühlmeyer
Mitberichterstatter:	Professor Dr. A. Wiskott
Dekan:	Professor Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 6.12.1966

INHALT

	Seite
Einleitung	5
A. Mögliche Ursachen für Keimschädigung	6
B. Familiäre angeborene Herzfehler (Literaturübersicht)	9
I. Herzfehler unter Geschwistern oder in Seitenlinien	9
II. Familiär gehäuft auftretende Herzfehler in absteigender Linie	11
III. Herzfehler bei Zwillingen	12
IV. Bedeutung von Erbfaktoren bei der Entstehung angeborener Herzfehler	16
C. Eigene Fälle	19
I. Herzfehler unter Geschwistern oder in Seitenlinien	20
II. Herzfehler in absteigender Linie	28
III. Eigene Ergebnisse	30
D. Chromosomenuntersuchungen	32
Zusammenfassung	36
Literaturverzeichnis	37

EINLEITUNG

Seit die Herzchirurgie auch schwere Herzfehler korrigieren kann, wird einer größeren Zahl von Menschen mit angeborenen Herz- und Gefäßmißbildungen ermöglicht, das fortpflanzungsfähige Alter zu erreichen. Damit steigt auch das Interesse an der Vererbung solcher Herzfehler. Durch die Fortschritte der modernen Humangenetik und Cytogenetik konnte der Erbmodus mancher Krankheiten aufgedeckt werden; seine Kenntnis ist nicht nur von theoretischem Wert, sondern kann auch bei der Erbprognose und der genetischen Beratung angewandt werden.

Ziel dieser Arbeit ist, die Vererbung angeborener Herzfehler an Hand eigener Fälle zu überprüfen. Gleichzeitig wurden Chromosomenuntersuchungen bei einem Teil dieser Patienten durchgeführt, um eine morphologisch faßbare Genstörung auszuschließen.

A. MÖGLICHE URSACHEN FÜR KEIMSCHÄDIGUNG

Verschiedene Faktoren können eine Herzmißbildung verursachen, wenn sie während einer bestimmten Zeit der Schwangerschaft auf den Embryo einwirken. Nach GOERTTLER reicht die "sensible Phase" des Herzens vom 15. - 46. Tag der Embryonalzeit; nach dem 42. Tag ist die Entwicklung der Vorhofscheidewand, nach dem 46. Tag die des Kammerseptum abgeschlossen (TÖNDURY).

1. Sauerstoffmangel

a) Je nach dem Zeitpunkt der Anoxie verursacht Sauerstoffmangel verschiedene Mißbildungen (BÜCHNER, SCHELLONG, DEGENHARDT), u. a. auch Herzfehler. Die Hypoxiethese stützt ALZAMORA mit der Beobachtung, daß Vorhofseptumdefekt und offener Ductus Botalli wesentlich häufiger bei Kindern festgestellt wurden, deren Mütter während der Schwangerschaft in großen Höhenlagen (über 3000 m) gelebt hatten, als bei Patienten aus der Umgebung von Lima (150 m ü. M.). WORCESTER fand, daß Anämie der Mutter als teratologischer Faktor von Wichtigkeit sein könnte. CARLETON glaubt, damit jene Fälle von linearer Übertragung eines Herzfehlers erklären zu können, wo die Mutter einen Rechts-Links-Shunt hatte, das Kind also infolge des ungesättigten Blutes der Mutter ständig in einer Hypoxie lebte.

Ob jedoch Hypoxie bei Schwangeren einen angeborenen Herzfehler beim Kind verursacht, bedarf nach Auffassung vieler Autoren noch weiterer Studien.

b) Nidationsstörungen

Eine Störung der Eieinbettung kann die normale Entwicklung des Herzens stören. Dabei ist die Zufuhr von Nährstoffen und Sauerstoff unzureichend (primäre Mißbildungsursache). In der Anamnese kann in hormonalen Störungen, Periodenstörungen und vorausgegangenen Fehlgeburten ein Hinweis für Nidationsstörungen gegeben sein.

c) Gifte

Anoxämie kann auch durch Vergiftungen (CO, HCN), Ohnmachtsanfälle und schwere Blutungen verursacht werden (FONO). - Bei Kindern, deren Väter beruflich mit Giften zu tun haben, kommen angeborene Herzfehler in einem wesentlich höheren Prozentsatz vor als in der normalen Bevölkerung (9,5 % gegenüber 1 - 2 %). (ZIMMERMANN und CURRAN).

d) Mechanische Traumen

Früher nahm man an, daß ein intrauterines Mißverhältnis, wie es z. B. durch zu viel oder zu wenig Fruchtwasser, pathologische Insertion der Placenta, Bauchtumoren usw. gegeben ist, zu Herzfehlern führen könne. Heute weiß man, daß diese Faktoren für die Ätiologie der Entwicklungsstörungen keine Rolle spielen (FONO). Stürze, chirurgische Eingriffe und Traumen können aber über einen Sauerstoffmangel nach Ansicht von LAMY und SCHWEISGUTH eine Fehlentwicklung des Herzens bedingen, während FUHRMANN diesen Faktoren keinen nachweisbaren Einfluß zuschreibt. Dagegen verursachen Abtreibungsversuche, chemische wie mechanische, ebenfalls über einen Sauerstoffmangel häufig Herzfehler (FUHRMANN).

2. Virusinfektionen

Durch viele Beobachtungen ist es gesichert, daß Rubeolen der Mutter im Frühstadium der Schwangerschaft beim Embryo Mißbildungen hervorrufen können. Durch Rötelnembryopathie geschädigte Kinder weisen als typische Symptomentrias Herzfehler, Mikrophthalmie und Katarakt auf. Etwa 5 % aller angeborenen Herzfehler können auf eine Rötelnembryopathie zurückgeführt werden. - Auch andere Virusinfektionen (Parotitis, Masern, Poliomyelitis, Herpes Zoster, Varicellen) bewirken in seltenen Fällen Herzmißbildungen. Es ist nachgewiesen, daß das Virus die Placentarschranke passieren kann, ohne daß die Mutter manifest erkrankt: JENNER z. B. beobachtete eine durch Variola bedingte Schädigung des Fetus ohne Erkrankung der Mutter.

3. Bakterielle Infektionen

Nicht virusbedingte Infektionen spielen eine weniger große Rolle als man früher annahm. - Umstritten ist die Frage der fötalen Endocarditis. Bei den häufigsten Herzanomalien, wie Septumdefekt oder abnormen Ursprung der Gefäße, ist sie schon deshalb auszuschließen, weil diese Mißbildungen nicht auf eine Erkrankung des Endocards zurückgeführt werden können. Nach gegenwärtiger Auffassung spielt die fötale Endocarditis bei der Entstehung der angeborenen Herzfehler eine untergeordnete Rolle (ABBOTT, FONO und LITTMANN).

Bei angeborener Lues sind Herzfehler häufiger als bei nicht luetischen Neugeborenen (FONO und LITTMANN). - Gemeinsames Vorkommen von Toxoplasmose und angeborenem Herzfehler scheint nach Literaturberichten selten zu sein.

4. Lebensalter der Mutter, Geburtenreihenfolge, Geschlecht der Kinder, jahreszeitliche Einflüsse

Eine Abhängigkeit des Auftretens von Herzfehlern vom Lebensalter der Mutter war nach vielen Untersuchungen nicht zu bemerken (CARLETON, ABELMANN, HANCOCK und FUHRMANN). Auch die Geburtsreihenfolge halten die meisten Autoren nicht für entscheidend (FUHRMANN, ANDERSON). Im Gegensatz dazu steht die Arbeit RECORD's, der für den offenen Ductus Botalli eine Beziehung zur Geburtsreihenfolge und zum Lebensalter der Mutter feststellte: Das Vorkommen dieser Anomalie bei Knaben sei höher bei Erstgeborenen und nehme mit dem Alter der Mutter zu. Bei Mädchen soll die Geburtsreihenfolge keine Rolle spielen; hingegen kommt bei ihnen der offene Ductus Botalli häufiger vor, wenn die Mutter jünger als 25 Jahre ist.

Ein jahreszeitlicher Einfluß auf das Vorkommen von angeborenen Herzfehlern wurde von RECORD und McKEOWN festgestellt, der keine Beziehung zu Rötelnepidemien haben soll: Es kamen zwischen Mai und August, also in den Sommermonaten, mehr Mädchen als Knaben zur Welt. ANDERSON dagegen fand jahreszeitliches Auftreten von Ductus Botalli nur in solchen Fällen, die von mütterlichen Röteln begleitet waren.

5. Abortrate

Daß Aborte bei Müttern von Kindern mit angeborenen Herzfehlern häufiger vorkommen, ist nicht festzustellen (McKEOWN, MacMAHON, PARSON und FUHRMANN). RECORD aber fand die Abortrate gegenüber der Normalbevölkerung erhöht. - Aborte, die weniger als sechs Monate vor dem errechneten Konzeptionstermin stattfanden, schienen in der Probandenserie FUHRMANN's häufiger zu sein, als in einer Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis wäre mit der Annahme einer Nidationsstörung zu vereinbaren.

B. FAMILIÄRE ANGEBORENE HERZFEHLER (LITERATURÜBERSICHT)

In der Literatur sind ungefähr 200 "Herzfehlerfamilien" bekannt, in denen mehr als ein Mitglied einen angeborenen Herzfehler hat. Nicht immer war es möglich, die Diagnose zu sichern, teils weil die Veröffentlichungen aus einer Zeit stammen, in der die Herzdiagnostik noch nicht so fortgeschritten war, teils weil die Patienten sich einer Untersuchung nicht unterziehen wollten. Oft mußten sich die Autoren nur auf die Aussagen der Angehörigen verlassen. Um solche unsicheren Fälle von vornherein auszuschließen, beschränke ich mich auf diejenigen Berichte, die sich entweder auf eine Herzkatheteruntersuchung, Operation, Sektion oder eine ausführliche klinische Untersuchung des Patienten stützen.

I. HERZFEHLER UNTER GESCHWISTERN ODER SEITENLINIEN

a) offener Ductus Botalli

Familien, in denen offener Ductus Botalli gehäuft vorkam, beschrieben JOYCE und O'TOOLE, KJAERGAARD, ELLIS, SNELLING, EKSTRÖM und FONO. EKSTRÖM fand unter 290 Fällen von Ductus Botalli 13, die nahe Verwandte mit der gleichen Anomalie hatten. - Unter den Familienangehörigen von 166 Kindern mit offenem Ductus Botalli sahen RECORD und McKEOWN 7mal gehäuft auftretende congenitale Herzfehler. Einige Autoren sehen diese familiäre Vorkommen des offenen Ductus Botalli als Beweis für seine rezessive Vererbung an (JOYCE und O'TOOLE, KJAERGAARD).

b) Ventrikelseptumdefekt

Über familiär gehäuft auftretenden Ventrikelseptumdefekt berichteten ELSHOVE, SCHÖNE, ZIMMERMANN und CURRAN. - IVENS beschrieb eine Familie, in der 5 von 6 Geschwistern einem angeborenen Herzfehler (Ventrikelseptumdefekt) erlegen sind. Für diese Mißbildung nimmt der Verfasser eine genetische Disposition an. Jedoch hält er es nicht für ausgeschlossen, daß eine ziemlich dichte Geburtenreihenfolge und während jeder Schwangerschaft aufgetretenes Erbrechen Nidationsstörungen bedingt haben und als Realisationsfaktoren wirksam gewesen sind.

c) Vorhofseptumdefekt

COURTER berichtet über Vorhofseptumdefekt bei zwei Schwestern, der später infolge einer rheumatischen Endocarditis bei beiden durch eine Mitralstenose kompliziert wurde (Lutembacher-Syndrom).

In 3 Familien fanden CARLETON, ABELMANN und HANCOCK gehäuft auftretenden Vorhofseptumdefekt unter Geschwistern. Die Autoren nehmen für diese Familien einen einfachen rezessiv-autosomal erblichen Erbgang an, obwohl sie einen exogenen Faktor nicht ausschließen können.

d) Pulmonalstenose

Angeborene Pulmonalstenose bei je zwei Geschwistern beobachteten COBLENTZ und MATHVIAT, ZIMMERMANN und CURRAN sowie KNORRE. KNORRE hält bei der von ihm beschriebenen Familie eine unregelmäßige Dominanz des Erbfaktors für möglich.

e) Aortenstenose

SCHÖNE berichtet von einer Familie mit vier Kindern, unter denen Aortenstenose zweimal vorkam.

f) Aortenhypoplasie

Aortenhypoplasie bei allen 6 Geschwistern einer Familie wurde durch FONNO und LITTMANN bekannt.

g) Aortenisthmusstenose

MOSS berichtet über das Vorkommen von Aortenisthmusstenose bei 2 von 3 Geschwistern. - Der Verfasser glaubt, daß ein genetischer Faktor, wahrscheinlich vom rezessiven Typ, beteiligt ist.

h) Fallot'sche Tetralogie

Gehäuft auftretende Fallot'sche Tetralogie beobachteten LAMY und SCHWEISGUTH in 4 Familien, bei denen zusätzlich andere Mißbildungen und Blutsverwandtschaft vorkamen.

Aus dem Krankengut von FONNO und LITTMANN wurden zwei Geschwister mit Fallot'scher Tetralogie bekannt. - In diesem Fall ist die Rolle der Vererbung nach Meinung der Autoren zweifelhaft, da die Entwicklungsstörung innerhalb einer Generation auftrat. Andere Verfasser sehen gerade dieses Argument als einen Beweis für einen rezessiven Erbgang an.

i) kombinierte angeborene Herzfehler

Mehrere Fälle von schweren Herz- und Gefäßanomalien bei Geschwistern wurden beobachtet (LUKSCH und STOHR, SCHRADER, MEDVEI und RÖSLER, ZIMMERMANN und CURRAN, MILDENBERGER, MATZANDER). CAMPBELL berichtete über 40 Familien, die zwei oder mehr Fälle von angeborenem Herzfehler aufwiesen. Diese kamen bei Geschwistern in 26 Familien vor und weniger oft bei Eltern und Kind.

II. FAMILIÄR GEHÄUFT AUFTRETENDE HERZFEHLER IN ABSTEIGENDER LINIE

a) Ductus Botalli

Offenen Ductus Botalli bei Vater und Tochter beobachteten LAMY und SCHWEISGUTH.

b) Ventrikelseptumdefekt

Über 3 Familien, in denen Ventrikelseptumdefekt bei Vater und Kindern auftrat, berichteten KNORRE sowie SEITZ und BAUMANN.

Der gleiche Herzfehler fand sich bei einer Mutter und ihrem 6 Monate alten Fetus; TUCKER und KINNEY nehmen einen Erbfaktor in der Genese mancher Herzfehler an, der auch in diesem Fall wirksam gewesen sei.

GUTHELL und BACHMANN beschrieben gehäuft auftretenden Ventrikelseptumdefekt in einer Familie: der Vater und drei seiner Kindern aus zwei verschiedenen Ehen sind betroffen, was nach Ansicht der Autoren für einen dominanten Erbgang spricht.

c) Vorhofseptumdefekt

Vier Familien mit insgesamt 23 Fällen von Vorhofseptumdefekt, die in absteigender Linie auftraten, wurden bekannt (HAGENMILLER und ENDERS, ZETTERQVIST, DAVIDSEN, WELL und ALLENSTEIN). Der Stammbaum der von ZETTERQVIST beschriebenen Familie läßt einen dominanten Erbmodus vermuten (in 4 Generationen 8 sichere und 5 wahrscheinliche Fälle von Vorhofseptumdefekt).

d) Pulmonalstenose

KNORRE beschrieb Pulmonalstenose bei zwei Schwestern, deren Großvater auch einen angeborenen Herzfehler hatte, was der Autor als Hinweis für einen unregelmäßig dominanten Erbgang betrachtet.

e) Aortenisthmusstenose

WALKER sah Aortenisthmusstenose bei Vater und Sohn. - Den gleichen Herzfehler bei einer Mutter und ihren zwei Kindern beobachteten TAYLOR und POLLOCK. Ein genetischer Faktor wird von den Verfassern diskutiert.

f) nicht identische familiäre Herzfehler

LAMY und SCHWEISGUTH fanden in einer umfangreichen Arbeit unter 304 Kindern mit angeborenem Herzfehler 24 Fälle (= 8 %), wo in der Familie noch ein angeborener Herzfehler existierte. Erblichkeit in direkter Linie stellten sie nur bei 3 Familien fest.

In Tabelle 1 und 2 sind die aus der Literatur zusammengestellten Familien mit gehäuftem Auftreten von angeborenen Herzfehlern aufgeführt.

III. HERZFEHLER BEI ZWILLINGEN

Untersuchungen an Zwillingspaaren sind besonders aufschlußreich, da in der Fetalperiode gleiche Umweltbedingungen gegeben sind, andererseits monozygote Zwillinge dieselben Erbanlagen besitzen. CAMPBELL und MAURICE, die 21 Zwillingspaare untersuchten, von denen mindestens ein Partner einen angeborenen Herzfehler hatte, stellten fest, daß unter eineiigen Zwillingen mit großer Wahrscheinlichkeit beide Kinder einen Herzfehler haben. Sie sehen die Ursache der Entstehung des Herzfehlers in einer Störung der fetalen Zirkulation. Derselben Ansicht sind PENTEK und SZUTRELY, die ein monozygoten Zwillingespaar mit nicht identischen angeborenen Herzfehlern beschrieben. Konkordanz der Herzfehler bei monozygoten Zwillingen war nach den Untersuchungen von UCHIDA und ROWE sowie FUHRMANN nicht häufiger anzutreffen als bei dizygoten.

TABELLE 1

Herzfehler unter Geschwistern (nach Literaturangaben)

Verfasser	Herzfehler bei Geschwistern						
Joyce und O' Toole	DB	DB	DB	HF			
Kjaergaard	DB	DB	DB				
Ellis	DB	DB					
Snelling	DB	DB					
Fono und Littmann	DB	DB					
Record und McKeon	DB	HF					
	DB	DB					
	DB	Ps					
	DB	HF					
	DB	HF					
	DB	Tr					
	DB	Ta					
Ivens	VSD	VSD	VSD	VSD + Ps	HF		
Elshove	VSD	VSD	As				
Schöne	VSD	VSD					
Zimmermann und Curran	HF	HF	HF				
	VSD	VSD					
	Em	VSD					
Courter	ASD	ASD					
Carleton, Abelmann u. Hancock	ASD	ASD	ASD				
	ASD	Aist					
	ASD	ASD + Ps					
Medvei und Rösler	DB + ASD		DB + ASD				
Coblentz und Mathviat	Ps	Ps					
Zimmermann und Curran	Ps	Ps					
Knorre	Ps	Ps + VSD		VSD			
Schöne	As	As					
Fono und Littmann	Ah	Ah	Ah	Ah	Ah	Ah	Ah
Moss	Aist	Aist					
Lamy und Schweisguth	F	F					
	F	F					
	F	F					
Fono und Littmann	F	F					

Fortsetzung TABELLE 1

Verfasser Herzfehler bei Geschwistern

Luksch und Stohr	Ta	HF	HF	HF
Schrader	As + VSD + ASD			HF
Medvei und Rösler	F + DB	HF		
Zimmermann und Curran	F	HF		
Campbell	DB	HF	HF	
	DB	HF		
	DB	Tr + VSD		
	Tr	Tr		
Mildenberger	DB + Lv	VSD + Ps		
Matzander	VSD	Tr		

Zeichenerklärung:

- DB = Ductus Botalli
 Ps = Pulmonalstenose
 VSD = Ventrikelseptumdefekt
 ASD = Vorhofseptumdefekt
 As = Aortenstenose
 Aist = Aortenisthmusstenose
 Tr = Transposition der Gefäße
 Ta = Truncus arteriosus communis
 Em = Eisenmengerkomplex
 F = Fallot'sche Tetralogie
 FV = Fallot'sche Pentalogie
 Ah = Aortenhypoplasie
 APF = aorto-pulmonales Fenster
 HF = nicht näher diagnostizierter angeborener Herzfehler

TABELLE 2

Herzfehler in absteigender Linie (nach Literaturangaben)

Verfasser	Großeltern	Vater	Mutter	Kinder
Lamy u. Schweisguth		DB+VSD		DB
Knorre		VSD		VSD
Seitz u. Baumann		VSD		VSD VSD VSD VSD
Tucker u. Kinney			VSD	VSD
Gutheil u. Bachmann		VSD		VSD VSD VSD
Hagenmiller u. Enders		ASD		ASD ASD ASD
Zetterqvist	ASD	ASD		ASD ASD
Davidson			ASD	ASD ASD ASD HF
Weil u. Allenstein		ASD		ASD+VSD ASD+Ps ASD+PS
Knorre	HF			Ps Ps
Walker		Aist		Aist
Taylor u. Pollock			Aist	Aist Aist

IV. BEDEUTUNG VON ERBFAKTOREN BEI DER ENTSTEHUNG ANGEBORENER HERZFEHLER

Verschiedene Autoren sprachen sich für die Möglichkeit einer Vererbung von Herzfehlern aus (JOYCE und O' TOOLE, KJAERGAARD, IVENS, CARLETON, FONO und LITTMANN, TUCKER und KINNSEY, GUTHEIL, HAGENMILLER und ENDERS, KNORRE), in der Mehrzahl der Fälle ist aber kein sicherer Anhalt für eine Erbllichkeit gegeben. - FONO und LITTMANN bezweifeln die Existenz eines Erbfaktors, wenn sich nur in einer Generation Herzmißbildungen mehrfach bemerkbar machen; CAMPBELL hält den Einfluß der Umwelt bei der Entstehung von Herzfehlern für wichtiger. Wenn aber eine erbliche Disposition angenommen wird, ist sie nicht allein entscheidend, sondern kann erst unter dem Einfluß irgendeiner exogenen Noxe manifest werden. Die meisten Autoren bezweifeln dieses Zusammenwirken von Erbanlage und Umwelt nicht, die Bedeutung des einen oder anderen Faktors soll aber bei den verschiedenen Herzfehlern beträchtlich variieren (LAMY und SCHWEISGUTH). FUHRMANN schließt sich der Ansicht LERNER's an, daß ein multifaktorielles genetisches System bei der Vererbung von Angiocardiopathien eine Rolle spiele. Dieses schütze solche Individuen, die im Zustand der Homozygotie schon durch schwächste Noxen so geschädigt würden, daß der Erbfaktor als Entwicklungsstörung manifest würde. Der Vorteil der Heterozygotie liege darin, daß ein exogener schädigender Faktor leichter ausgeglichen werden könne. Sobald aber die Noxe sehr stark und zeitgerecht einwirke, könnten auch stabile Systeme geschädigt werden, ohne daß eine genetische Disposition vorläge. - Für die Bedeutung dieses multifaktorellen Systems und die Wichtigkeit eines Gengleichgewichts für die Entwicklung des Herzens spricht die Häufigkeit von Angiocardiopathien bei verschiedenen Chromosomenaberrationen (Mongolismus, Turner-Syndrom, Trisomie D und E).

Die Vererbung von Ventrikelseptumdefekt und offenem Ductus Botalli ist nach FONO und LITTMANN am häufigsten. Man nimmt an, daß es verschiedene Genstörungen gibt, die einen Septumdefekt verursachen, daß also eine Heterogenie vorliegt. Ihre Wirkung braucht nicht auf das Herz beschränkt zu sein - das würde erklären, warum in den Familien von Kindern mit Herzfehlern relativ oft auch andere Mißbildungen auftreten. Insbesondere die "Gene" für Ventrikelseptumdefekt können in ihrer Expressivität Schwankungen unterworfen sein, wobei es bedeutungslos ist, ob sie in homozygotem oder heterozygotem Zustand vorliegen (GREBE). Das gleiche Gen kann so schwere Mißbildungen verursachen, daß das betroffene Individuum vor der Geburt abstirbt. So erklärt man das häufige Auftreten von Aborten im Umkreis von Kindern mit Ventrikelseptumdefekt, besonders da, wo eine Erbveranlagung wahrscheinlich ist. GREBE nimmt für den

letalen Septumdefekt einen unregelmäßig dominanten Erbgang an. - Der Annahme einer verhältnismäßig häufigen Vererbung des Ventrikelseptumdefekts widersprechen LAMY, de GRONCHY und SCHWEISGUTH nach ihren Untersuchungen an 1188 Kindern mit angeborenen Herzfehlern. Als Ursache für Ventrikelseptumdefekt fanden sie am häufigsten von allen Herzfehlern nichtgenetische Faktoren.

Beim Vorhofseptumdefekt scheinen genetische und Umweltfaktoren in gleicher Weise von Bedeutung zu sein. Eine Erbveranlagung spielt nach Ansicht von LAMY, de GRONCHY und SCHWEISGUTH bei der Fallot'schen Tetralogie und beim offenen Ductus Botalli eine geringe Rolle, da nur selten Verwandtenehen und familiäres Vorkommen, dagegen oft Störungen in der Schwangerschaft anzutreffen sind. Dieser Behauptung widersprechen die Untersuchungsergebnisse von ANDERSON, KJAERGAARD und ABBOTT über den offenen DUCTUS Botalli.

Für die Pulmonalstenose sind offenbar genetische Faktoren entscheidend (LAMY und SCHWEISGUTH).

a) Blutsverwandschaft

Starke Argumente für Erbfaktoren als Ursache einer Herzmißbildung sind das erhöhte Vorkommen von Blutsverwandschaft sowie anderer Mißbildungen im Umkreis von Kindern mit angeborenem Herzfehler. - FUHRMANN fand bei den Eltern von 122 Kindern mit Angiocardiopathien häufiger Verwandtenehen als es dem Zufall entsprach: 1,68 % der Elternpaare waren Vettern 1. Grades, während der Erwartungswert für die deutsche Bevölkerung nach v. VERSCHUER 0,1 - 1,3 % beträgt. - Bei einer statistischen Untersuchung an 377 Familien stellten POLANI und CAMPBELL in 0,8 % Ehen zwischen Cousins 1. Grades fest. Diese Zahl von 0,8 entspricht der, die man erwarten müßte, wenn man für Herzfehler eine einfach rezessive Vererbung annimmt.

Die Blutverwandschaftsrate, bezogen auf die verschiedenen Arten von Herzfehlern, untersuchten LAMY und SCHWEISGUTH, wobei sich beträchtliche Differenzen in den einzelnen Untergruppen zeigten: die höchste Blutverwandschaftsrate fand sich bei der valvulären Pulmonalstenose und beim Vorhofseptumdefekt, am niedrigsten war sie bei Fallot'scher Tetralogie, Ventrikelseptumdefekt und Aortenisthmusstenose. - Blutsverwandschaft erhöht die Zahl aller Mißbildungen, weil durch das Zusammentreffen zweier rezessiver Faktoren ein Erbmerkmal manifest werden kann. Als Folge davon sind auch angeborene Herzfehler häufiger.

b) Begleitmißbildungen

Begleitmißbildungen kommen bei Kindern mit Herzfehlern und in deren Familien gehäuft vor. Solche Mißbildungen sind: Taubstummheit, Katarakt, Hasenscharte, Klumpfuß, Polydaktylie, Exostosen, Angiome, Spaltwirbel und geistige Defekte. POLANI und CAMPBELL fanden 12 Beispiele von Begleitmißbildungen unter 377 Probanden. Auch FUHRMANN sah eine Kombination von cardialen und extracardialen Defekten überzufällig häufig, und zwar in 6,5 % von 122 Kindern mit angeborenen Herzfehlern. - 18 % der Probanden von LAMY und SCHWEISGUTH zeigten eine zweite angeborene Mißbildung. Diese hohe Zahl erklärt sich möglicherweise dadurch, daß auch Fälle von Mongolismus einbezogen wurden; schließt man sie aus, so erhält man einen Prozentsatz von 13,5 %. Am häufigsten kamen zusätzliche Mißbildungen bei Vorhofseptumdefekt (26 %) vor, selten dagegen bei Aortenisthmusstenose (7,4 %).

c) Herzfehler bei den Geschwistern von Kindern mit angeborenem Herzfehler

Unter den Geschwistern herzkranker Kindern sind Herzgefäßanomalien wesentlich öfter anzutreffen als in der Gesamtbevölkerung (3,2 auf 1000). Das Risiko ist aber nach Auffassung der Autoren nicht so groß, daß es bei der Kinderplanung berücksichtigt werden müßte. ANDERSON gibt ein Risiko von 1 : 50 (= 20 : 1000), MacMAHON von 1 : 55 an. - POLANI und CAMPBELL stellten 1955 fest, daß das Vorkommen von angeborenen Herzfehlern unter den nachgeborenen Geschwistern der Probanden 20 mal so hoch war als durch Zufall zu erwarten wäre (2 auf 100 gegenüber 1 auf 1000). Dieser Wert stimmt ungefähr mit den obengenannten Angaben überein, ist aber nicht so hoch, wie er bei Annahme eines voll penetranten Gens zu erwarten wäre.

d) Herzfehler bei Eltern und Cousins von Kindern mit Herzfehler

Nach den Angaben FUHRMANN's waren angeborene Herzfehler bei den Eltern der Probanden häufiger als in der Gesamtbevölkerung. Dem widersprechen CAMPBELL sowie LAMY und Mitarbeiter. Sie konnten bei den Eltern von 1188 Probanden nicht einen Fall von congenitalem Herzfehler feststellen. Bei Cousins war das Auftreten von congenitalen Herzfehlern gegenüber einer Kontrollgruppe erhöht. MacMAHON schätzt es allerdings kaum höher als in der Normalbevölkerung (4,5 auf 1000 gegenüber 3,2 auf 1000). Auch bei den Onkeln und Tanten der Herzfehlerkinder traten Herzfehler häufiger auf, als zu erwarten gewesen wäre.

e) Geschlechtsbevorzugung

Nach LAMY et al. und CAMPBELL ist das Geschlechtsverhältnis bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern nicht signifikant verschieden vom theoretischen 1 : 1 Verhältnis; es ist aber nicht bei allen Herzfehlern gleich: Bei Ductus Botalli sind Mädchen häufiger betroffen als Knaben (durchschnittlich 3 : 1). Das stimmt mit den Angaben RECORD's überein, unter dessen Ductus Botalli-Fällen 31 % Knaben waren. Die valvuläre Aortenstenose betraf mehr Knaben als Mädchen (7 : 1 bei 16 Fällen), dagegen war die Zahl der betroffenen weiblichen Individuen größer bei der Truncus-Pulmonalatesie (9 : 1 bei 10 Fällen). Wegen der kleinen Zahlen sind die Prozentangaben nicht verbindlich.

C. EIGENE FÄLLE

In der Münchener Universitätskinderklinik wurde von 1957 - 1963 bei 876 Kindern mit angeborenem Herzfehler eine Herzkatheteruntersuchung vorgenommen. Darunter finden sich 16 Kinder, die einen oder mehrere Verwandte haben, welche mit Sicherheit an einem angeborenen Herzfehler leiden; bei 3 Kindern besteht der Verdacht auf einen zusätzlichen angeborenen Herzfehler in der Familie, der jedoch nicht verifiziert werden konnte. Da sich unter diesen 19 Kindern 5 Geschwisterpaare und 3 mal Cousins befanden, wandten wir uns an 14 Familien, um eine genaue Familien- und Schwangerschaftsanamnese zu erheben. Die Mütter befragten wir persönlich, um Mißverständnisse oder Unklarheiten, wie sie durch eine Fragebogenerhebung entstehen könnten, zu vermeiden.

Unser Bemühen war, auszuschließen, daß der Herzfehler durch exogene, in der Schwangerschaft wirksame Faktoren entstanden war und somit eine erbliche Disposition vorgetäuscht würde. Das gilt besonders für die Familien, in denen nur 2 Familienmitglieder einen angeborenen Herzfehler haben. Oft war es schwierig, eine genaue Schwangerschaftsanamnese zu erheben, weil die Schwangerschaft bis zu 10 Jahren zurücklag, und sich die Mütter an Ereignisse, die sie damals für bedeutungslos hielten, nicht mehr erinnern konnten.

Im einzelnen fragten wir nach der Regelanamnese, nach Aborten vor der Schwangerschaft, nach der zeitlichen Beziehung zwischen vorausgegangenen Fehlgeburten und der Schwangerschaft mit dem betroffenen Kind, ebenso nach anderen Früh- oder Totgeburten. Besonderes Gewicht legten wir auf Fragen nach Blutungen in der Frühschwangerschaft, nach Erkrankungen, vor allem Röteln, Mäse, Hepatitis, Poliomyelitis, nach Hautausschlägen und chronischer Anämie

der Mutter. Außerdem interessierten uns Traumen, Operationen, körperliche Anstrengungen, Unterernährung, Vergiftungen, Medikamentenabusus und Röntgenbestrahlung während der kritischen Zeit. Wir ließen uns über den Zeitpunkt der Geburt, Komplikationen während der Geburt, das Geburtsgewicht, die Geburtsreihenfolge des Kindes und das Alter der Eltern zur Zeit der Geburt berichten. Schließlich erkundigten wir uns nach Blutsverwandtschaft in der Familie, nach der Zahl der Geschwister und dem Gesundheitszustand der übrigen Familienmitglieder; insbesondere forschten wir nach weiteren angeborenen Herzfehlern und anderen Mißbildungen.

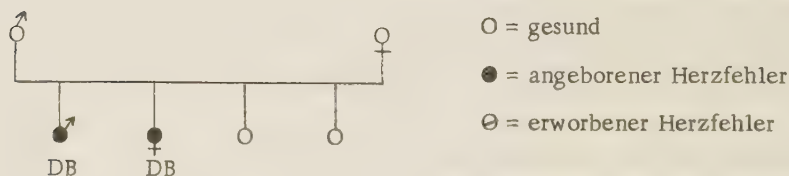
I. HERZFEHLER UNTER GESCHWISTERN ODER IN SEITENLINIEN

1) Familie W.

Hans-Jörg W., geb. 22.10.59, hatte, wie durch Herzsondierung festgestellt wurde, einen großen offenen Ductus Botalli mit Eisenmengerreaktion. Die Mutter gibt an, daß sie sich während der ganzen Zeit der Schwangerschaft körperlich sehr angestrengt habe, da sie im Akkord bügeln mußte. Drei Wochen nach dem errechneten Geburtstermin sei die Geburt eingeleitet worden.

Birgit W., geb. 1.7.61, hatte ebenfalls einen offenen Ductus Botalli, der operativ unterbunden wurde. Sie starb einige Wochen nach der Operation an einer Endocarditis. - Auch diese Schwangerschaft verlief ohne besondere Ereignisse, wobei die Mutter in den ersten 4 Monaten die gleiche anstrengende Arbeit leisten mußte. Die Geburt wurde ebenfalls zwei Wochen nach dem zu erwartenden Geburtstermin künstlich eingeleitet.

Zwei später geborene Geschwister und die übrige Familie sind gesund.



2. Familie K.

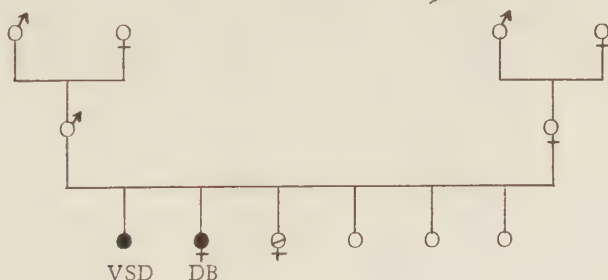
Von den sechs Kindern der Familie K. sind die beiden ersten an Herzfehler erkrankt.

Norbert K., geb. 21.3.48, mit Ventrikelseptumdefekt,

Irmgard K., geb. 26.5.49, mit offenem Ductus Botalli.

Beide wurden herzkatheterisiert.

Die Schwangerschaften verliefen normal, als einzige Komplikation gibt Frau K. eine spätatonische Nachblutung nach der Geburt von Irmgard an. Die Geburt erfolgte 14 Tage vor dem errechneten Geburtstermin. - Eine Schwester leidet an einem rheumatischen Herzfehler; die Großmutter der Kinder ist angeblich auch herzkrank, hat ihre Krankheit jedoch erst im Alter erworben. Die übrige Familie, darunter 3 andere Geschwister, ist gesund.

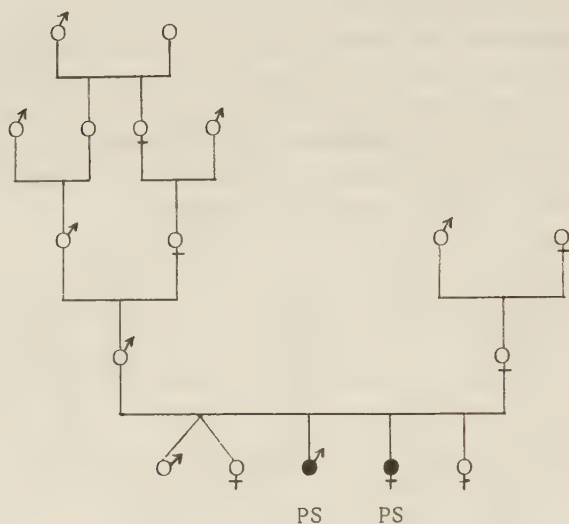


3. Familie G.

Bei Josef G., geb. 23.10.57, dem dritten Kind der Familie, ergab die Herzsondierung eine Pulmonalstenose. Seine Schwester Amalie G., das vierte Kind, hat den gleichen Herzfehler, eine isolierte Pulmonalstenose, außerdem zeigt sie ein Pterygium colli. Durch Chromosomenuntersuchung wurde die Diagnose eines Ullrich-Turner-Syndroms bestätigt.

Die Schwangerschaft mit Josef G. verlief ohne Besonderheiten. Dagegen gibt die Mutter an, daß sie im dritten bis vierten Monat der Schwangerschaft mit Amalie im Rahmen einer Röntgenreihenuntersuchung durchleuchtet worden sei und im 7. Monat eine Kopfgrippe durchgemacht habe.

Die Kinder haben noch drei vollkommen gesunde Geschwister, darunter ein Zwillingsspaar. Die Großeltern väterlicherseits waren Cousins 1. Grades.



4. Familie E.

Bei zwei Geschwistern wurde eine Herzkatheteruntersuchung vorgenommen:

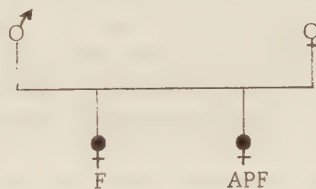
Sie ergab bei Gerhard E., geb. am 28.2.51, eine Pulmonalstenose. Sein Bruder Hans-Dieter E. starb mit sieben Monaten. Wie die Obduktion ergab, hatte er einen Pseudotruncus arteriosus communis aortalis, eine Atriesie der A. Pulmonalis, einen offenen Ductus Botalli, offenes Foramen ovale und einen hoch-sitzenden Septumdefekt.

Friedemann E., geb. 2.4.61, hatte einen klinisch diagnostizierten Herzfehler, an dem er mit acht Monaten starb. - Außerdem starben noch zwei andere Geschwister an einem Herzfehler. Ob weitere Familienmitglieder erkrankt sind, konnten wir leider nicht erfahren, da die Eltern sich weigerten, zu einer Untersuchung in die Klinik zu kommen.



5. Familie TO.

Bei Sieglinde To., geb. 28.10.54, lag eine Fallotsche Tetralogie vor, die 1960 operiert wurde. Im 7. Monat der Schwangerschaft hat die Mutter angeblich eine Gelbsucht durchgemacht. Beim zweiten Kind der Familie, Karin To., geb. 28.10.64, ergab die Herzsondierung die Diagnose aorto-pulmonales Fenster. Im ersten Monat erhielt die Mutter wegen eines Exanthems im Gesicht Penicillininjektionen. Die Geburt mußte wegen schlechter Herztöne des Kindes eingeleitet werden, verlief aber dann normal. - Zwischen der 1. und 2. Geburt hatte die Mutter eine Bauchhöhlenschwangerschaft und anschließend eine Fehlgeburt im 3. Monat. In der Familie sind keine weiteren Herzfehler bekannt.



6. Familie Me.

1. Kind, ein Mädchen, kam nach einer schweren Zangengeburt tot zur Welt.

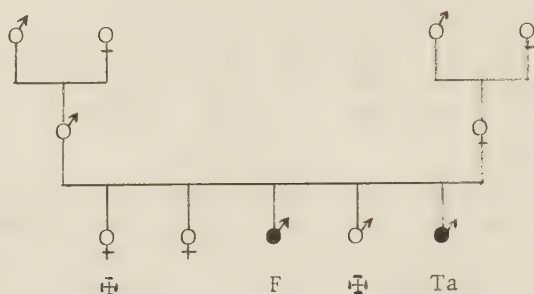
Das zweite Kind, ein Mädchen, habe ein chronisches Blasenleiden. Mariann Me., geb. 19.6.54, hatte eine Fallotsche Tetralogie mit hochgradiger Infundibulumstenose. 1961 wurde der Herzfehler total korrigiert. - Als Nebenfund fiel bei dem Kind eine Asymmetrie des Gesichts mit Hypoplasie der linken Gesichtshälfte auf, die sich auch bei dem jüngeren Bruder fand.

Das vierte Kind, ein Knabe, starb nach einer langdauernden Geburt.

Johann Me., geb. 22.7.60, hat einen durch Herzkatheter gesicherten Truncus arteriosus communis.

Die Mutter gab an, daß alle Geburten wegen verengtem Becken sehr schwer

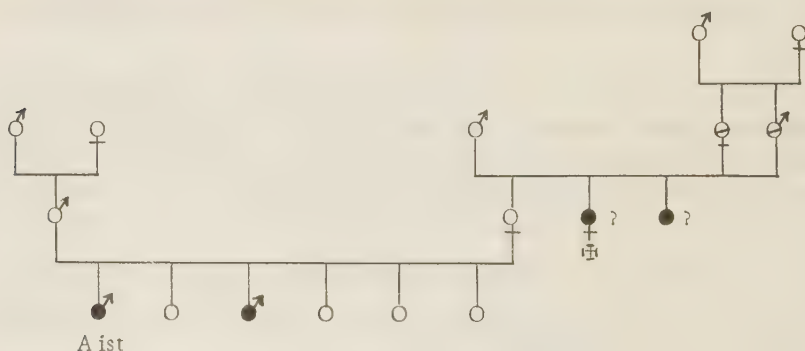
gewesen sein, während die Schwangerschaft ungestört verlief.



7. Familie Gro.

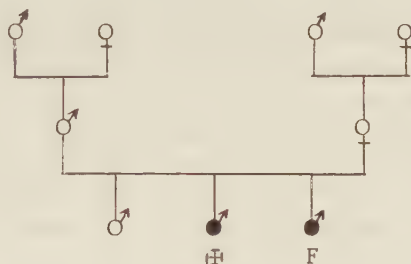
Bei Karl-Heinz Gro. ergab die Herzsondierung eine Aortenisthmusstenose.

Frau Gro. berichtet, daß sie bis zur Geburt des Kindes, die drei Wochen vor dem Termin durch Zangenextraktion beendet wurde, Schwangerschaftserbrechen gehabt hätte. Karl-Heinz ist der erste von sechs Geschwistern. Bei seinem 10-jährigen Bruder, der ständig blaue Lippen habe, hat ein Arzt angeblich einen anomalen Herzschlag bemerkt. Eine 1938 geborene Schwester der Mutter konnte nicht laufen und keinerlei Anstrengungen ertragen; sie starb mit acht Jahren in der Universitätsklinik in Jena an "Herzerweiterung". An Herzkrankheiten, die wahrscheinlich erworben sind, leiden die Großmutter und ein Onkel mütterlicherseits. Auch ein Bruder der Mutter sei seit Geburt herzkrank.



8. Familie S.

Lothar S., geb. 9.9.48, hat eine Fallotsche Tetralogie bei Dextrocardie (Diagnose durch Herzkatheter). Er ist der dritte von drei Brüdern; der erste lebt und ist gesund, der zweite Bruder starb mit acht Monaten an einem angeborenem Herzfehler.

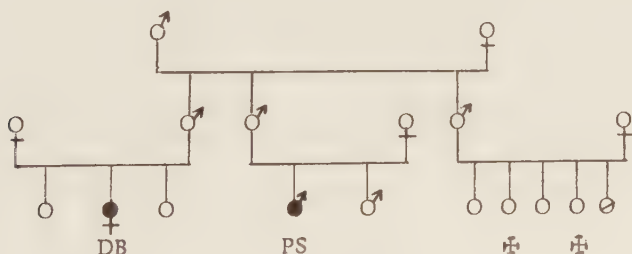


9. Familie Th.

Sebastian Th., geb. 10.11.51, hat eine valvuläre Pulmonalstenose, die 1963 operiert wurde. Sein jüngerer Bruder ist gesund. Maria Th., eine Cousine väterlicherseits (geb. 1.3.51) ist das zweite Kind der Familie. Durch Herzsondierung wurde bei ihr ein offener Ductus Botalli nachgewiesen und später operiert. Ihre beiden Geschwister sind gesund.

Therese Th., geb. 12.5.55, eine Tochter des dritten Bruders, war wegen einer rheumatischen Endocarditis in stationärer Behandlung. Als Folge dieser Erkrankung hat sie jetzt ein kombiniertes Aortenvitium. Sie ist das dritte Kind der Familie. Ihre Mutter gab an, daß noch zwei Kinder kurz nach der Geburt an Aspiration gestorben seien.

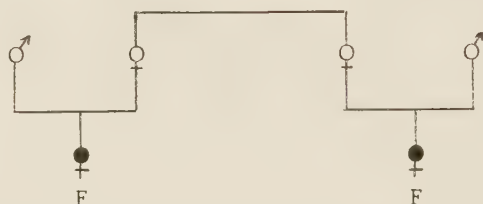
Die Schwangerschaften dieser Kinder seien völlig normal verlaufen. Auch die Familienanamnese ergab keinen Hinweis für weitere Herzkrankheiten in der Familie.



10. Familie M.

Bei Helga M. ergab die Herzkatheterisierung eine Fallotsche Tetralogie. Das Kind starb nach einigen Jahren. Sie war das einzige Kind der Familie. Die Schwangerschaft mit ihr verlief ohne besondere Ereignisse.

Bei ihrer Cousine (Heidemarie H., geb. 15.2.54) wurde durch Herzsondierung ebenfalls eine Fallotsche Tetralogie festgestellt. Leider war es nicht möglich, die Eltern nach anderen Fällen von Herzfehlern zu befragen.

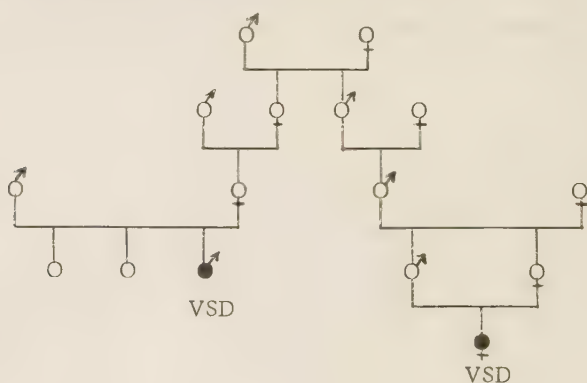


11. Familie Ke.

Klaus Ke., geb. 24.1.48, hat einen durch Herzkatheter bestätigten Ventrikelseptumdefekt.

Seine Mutter erkrankte im Beginn der Schwangerschaft an einer Cystitis und im 7. Monat an einer eitrigen Pyelitis. -

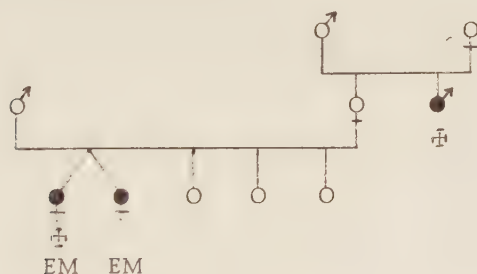
Klaus Ke. hat noch zwei gesunde Geschwister. - Seine Großcousine, die Enkelin eines Vettters der Mutter, wurde vor einigen Jahren in Amerika wegen eines Ventrikelseptumdefekts operiert.



12. Familie St.

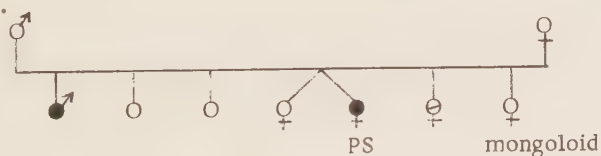
Bei Maria St., geb. 9.1.54, einem eineiigen Zwillingsskind, wurde durch Herzkatheter ein Eisenmengerkomplex diagnostiziert. Ihre Zwillingsschwester Katharina starb mit 16 Monaten an einem angeborenen Herzfehler. Nach dem vom Kinderarzt mitgeteilten Befund handelte es sich bei ihr um einen Eisenmenger-artigen Herzfehler, ähnlich dem der Schwester. Als Nebenfund zeigte das Kind einen angeborenen Klumpfuß.

Nach Angabe der Mutter verlief die Schwangerschaft normal. Im zweiten oder dritten Monat der Schwangerschaft wurde wegen eines Magenleidens eine Röntgenuntersuchung des Magens vorgenommen. Drei Geschwister und die übrige Familie sind gesund. Eine Schwester des Vaters starb mit elf Jahren, nachdem sie seit ihrem sechsten Lebensjahr krank gewesen war, wahrscheinlich an einem Herzfehler.



13. Familie F.

Christa F., geb. 22.5.46, hat eine isolierte Pulmonalstenose, die durch Herzsondierung festgestellt worden ist. Ihre zweieiige Zwillingsschwester ist gesund. - Während der Schwangerschaft - kurz nach dem Krieg - hatte die Mutter sehr unter der schlechten Ernährung zu leiden. Sonst verliefen Schwangerschaft und Geburt ohne Komplikationen. Christa F. ist das fünfte Kind von sieben Geschwistern. Nach Angaben der Mutter hat ein 32-jähriger Sohn seit Kindheit einen Herzfehler, der von mehreren Ärzten diagnostiziert und als angeboren angesehen wurde. Das vierte Kind, ein Mädchen, war an einer rheumatischen Endocarditis erkrankt. Im Alter von 36 Jahren brachte die Mutter ein Mädchen zur Welt, das mongoloid ist.



II. HERZFEHLER IN ABSTEIGENDER LINIE

14. Familie Si.

Das erste Kind, Mathias Si., geb. 18.5.57, hatte einen Ostiumprimum-Defekt, der 1963 operativ verschlossen wurde.

Das zweite Kind (Knabe), geb. 2.4.61, starb mit acht Monaten an einem angeborenen Herzfehler, den ein Kinderarzt diagnostiziert hatte.

Beide Schwangerschaften verliefen komplikationslos. Nach der ersten hatte die Mutter innerhalb 1 1/2 Jahren zwei Aborte, jeweils im dritten Monat. - Bei der Mutter stellte man durch Herzkatheterisierung einen Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt und pulmonale Hypertension (Eisenmengerkomplex) fest. Sie hat noch 5 Geschwister: eine Schwester starb mit 5 Wochen, ein Bruder mit zwei Jahren an einem angeborenen Herzfehler.

Eine Cousine mütterlicherseits wurde vor einigen Jahren an einem Herzfehler operiert. Es fand sich ein Ventrikelseptumdefekt mit Infundibulumstenose, eine dextroponierte und rechtsverlaufende Aorta und ein Vorhofseptumdefekt (Fallot'sche Pentalogie).

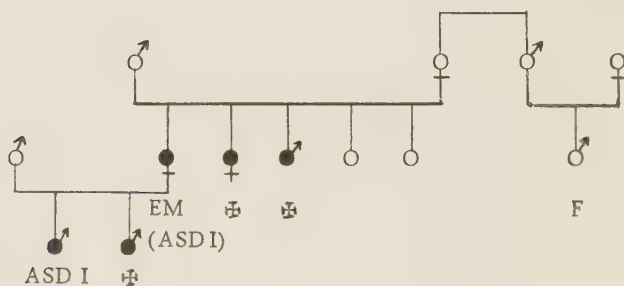


TABELLE 3

EIGENE FÄLLE

Familie	Geschwister	Zahl der gesunden Geschwister	Mißbildungen in der Familie	Zahl der Aborte
W	DB DB	2		1
K	VSD DB	4		1
G	PS PS	3		
E	PS Pt+DB+PS+VSD HF HF HF	0	Ullrich-Turner-Sy.	1
To	F APF	0		1
Me	F Ta	1 (2+)		1
Gro	AI HF	4		
S	F HF	1		
St	Em Em	3		
F	PS HF	5	Klumpfuß Mongoloid	
Familie	Cousins	Zahl der gesunden Geschwister		
Th	PS DB	3		
M	F F	0		
Ke	VSD VSD	2		
Familie	Mutter Geschw. d. Mutter	Cousine der Mutter	Kinder d. gesunde Mutter Kinder	Aborte
Si	Em (ASDT) HF HF	FV	ASD ASD 0	2

III. EIGENE ERGEBNISSE

In 14 Familien haben 35 Personen einen angeborenen Herzfehler. Diese Herzfehler kommen in 10 Familien (= 23 Fälle) unter Geschwistern vor, in 3 Familien unter Cousins (= 6 Fälle) und in einer Familie in absteigender Linie bei Mutter, Kindern, Geschwistern und Cousine der Mutter (= 6 Fälle).

In 10 Geschwisterschaften - bestehend aus 46 Kindern - haben 23 einen angeborenen Herzfehler (davon sind 12 Knaben und 9 Mädchen betroffen, bei zwei Geschwistern ist das Geschlecht nicht bekannt); es existieren noch 23 gesunde Geschwister.

Herzfehler unter Cousins finden sich 2 mal bei Cousins 1. Grades und einmal bei Cousins 2. Grades (4 Mädchen und 2 Knaben). Nur in einer Familie tritt der Herzfehler in absteigender Linie auf (3 männliche und 3 weibliche Mitglieder betroffen). Unter den Probanden fanden sich ein monozygotes und ein dizygotes Zwillingspaar. Die eineiigen Zwillinge hatten beide den gleichen Herzfehler, während bei dem anderen Zwillingspaar nur ein Partner betroffen war.

Es war keine Bevorzugung eines Geschlechts der erkrankten Familienmitglieder zu bemerken (17 Knaben und 16 Mädchen). Identische Herzfehler waren in 5 Familien anzutreffen: bei zwei Geschwistern mit offenem Ductus Botalli, zwei Geschwistern mit Pulmonalstenose, einem eineiigen Zwillingspaar mit Eisenmengerkomplex, zwei Cousins mit Fallot'scher Tetralogie und zwei Cousins mit Ventrikelseptumdefekt.

Das Vorherrschen eines bestimmten Herzfehlers war nicht festzustellen. Die 35 Herzfehler der 14 Familien unterteilen sich in 5 Fallot'sche Tetralogien, 1 Pentalogie, 5 valvuläre Pulmonalstenosen, 4 Ductus Botalli, 3 Eisenmengerkomplex, 3 Ventrikelseptumdefekt, 2 Vorhofseptumdefekt, 1 aortopulmonales Fenster, 1 Truncus arteriosus communis, 1 Aortenisthmusstenose, 1 komplizierte Herz-Gefäß-Mißbildung und 8 nicht näher diagnostizierte angeborene Herzfehler.

Blutsverwandschaft zwischen Cousins 1. Grades wurde in einer Familie beobachtet. In dieser Familie hat eine Probandin ein Ullrich-Turner-Syndrom.

Aus der Geburtsreihenfolge der Probanden ist nichts Ungewöhnliches zu sehen: 10 Kindern waren Erstgeborene, 6 Kinder Zweitgeborene, 4 Kinder Drittgeborene, 1 Kind kam als viertes und eins als fünftes zur Welt. Die erkrankten Geschwister wurden mit zwei Ausnahmen jeweils aufeinanderfolgend geboren.

Die Schwangerschaftsanamnesen gaben keinen Hinweis dafür, daß die Herzfehler durch Umweltfaktoren entstanden sein könnten: Periodenstörungen oder Blutungen in der Frühschwangerschaft fanden sich niemals. Aborte unmittelbar vor

der Geburt eines Kindes mit Herzfehler kamen in 3 Fällen vor; eine Nidationsstörung als Erklärung für diese Mißbildung ist jedoch deshalb unwahrscheinlich, weil zwischen den Fehlgeburten und der darauffolgenden Schwangerschaft eine Zeitspanne von 1 - 2 Jahren lag. - In 3 weiteren Fällen kam je ein Abort nach der Geburt eines Probanden vor, was möglicherweise als Ausdruck für einen Letalfaktor anzusehen ist; es bestätigt zumindest die Behauptung, daß in der Umgebung von Kindern mit angeborenem Herzfehler die Abortrate erhöht ist (in 14 Familien 6 Fehlgeburten).

Keine der Mütter war im ersten Trimenon der Schwangerschaft erkrankt. Drei Fälle von Erkrankungen im 7. Monat sind von geringer Bedeutung.

Anstrengende Arbeit und Mangelernährung während der Schwangerschaft werden je einmal erwähnt.

Röntgenuntersuchungen der Mutter in der Frühschwangerschaft fanden in zwei Fällen statt; einmal um den 63. Tag der Embryonalperiode, ein Zeitpunkt, der mit dem Entstehen der Pulmonalstenose bei der Probandin zu vereinbaren wäre. Gegen den Einfluß eines exogenen Faktors spricht aber, daß der gleiche Herzfehler beim Bruder auftrat und Blutsverwandtschaft in der Familie bestand. - Im zweiten Fall wurde eine Röntgenuntersuchung des Magens im 2. - 3. Monat durchgeführt; nimmt man ungünstigstenfalls den Beginn des 2. Monats als Zeitpunkt der Schädigung an, so wird die Entstehung eines Eisenmengerkomplex wahrscheinlich gemacht, weil nach TÖNDURY bis zum 46. Tag der Embryonalperiode Septumdefekte entstehen können. Das würde auch den Herzfehler bei der eineiigen Zwillingsschwester, vielleicht auch den angeborenen Klumpfuß erklären. Einleuchtend wäre aber auch die Annahme, daß bei den eineiigen Zwillingen genetische Störungen zur Fehlentwicklung des Herzens führten.

Die Geburten der Probanden verliefen bis auf 2 Zangengeburten spontan, in einem Fall fand sich eine atonische Nachblutung als Komplikation. Abweichungen vom errechneten Geburtstermin von 2 - 3 Wochen gab es bei 3 Probanden.

Das Durchschnittsalter der Mütter zur Zeit der Geburt der Kinder betrug 29,9 Jahre, während das durchschnittliche Gebäralter in der übrigen Bevölkerung bei 26 Jahren liegt.

Zusammenfassung:

Nur bei einer Familie (St.) kommt die Röntgenbestrahlung der Mutter möglicherweise als auslösende exogene Noxe in Betracht. Bei allen anderen Familien konnte ein Umweltfaktor als Ursache der Schädigung nicht nachgewiesen werden. Diese Herzfehler könnten also genetisch bedingt sein.

Wahrscheinlich ist dies bei Familie Si., wo in zwei aufeinanderfolgenden Generationen 5 Mitglieder zum Teil schwere Herzmißbildungen haben, sodaß ein dominanter Erbgang für diese Familie zu vermuten ist. - Bei Familie E. besteht möglicherweise ebenfalls ein genetischer Einfluß, der sich in einem rezessiven Erbgang mit voll penetrantem Gen äußern könnte, da in der Generation der Eltern keine Herzfehler vorkommen, aber in der nächsten Generation 5 Geschwister letale Herzmißbildungen hatten. - Wie aus Literaturberichten zu entnehmen ist, liegt bei den meisten angeborenen familiären Herzfehlern ein einfacher Erbmodus mit nicht voll penetrantem Gen vor. Inwieweit das für die übrigen 12 Familien, in denen Herzfehler unter Geschwistern und Cousins vorkamen, zutrifft, ist nicht sicher zu entscheiden.

D. CHROMOSOMENUNTERSUCHUNGEN

In verschiedenen Syndromen sind Chromosomenanomalien mit Herzmißbildungen kombiniert. Das bekannteste Beispiel ist der Mongolismus, der in 35 % der Fälle mit einem angeborenen Herzfehler einhergeht, meistens einem A-V-Kanal (POTTER). Dabei besteht die Chromosomenabweichung in einer Trisomie des Chromosoms 21.

Das D-Trisomie-Syndrom, bei dem sich ein zusätzliches Chromosom der Gruppe 13 - 15 findet, ist charakterisiert durch schwere Mißbildungen des Auges, des Gehirns, der Hände und des Herzens (vorwiegend Ventrikelseptumdefekt und Dextrocardie).

Ähnliche schwere Mißbildungen, jedoch in anderer Kombination neben angeborenen Herzfehlern zeichnet die E-Trisomie aus, bei der ein Extra-Chromosom der Gruppe E (17 oder 18) anzutreffen ist.

Unter den Aberrationen der Gonosomen ist die X-Monosomie, das Ullrich-Turner-Syndrom, häufig mit einem angeborenen Herzfehler vergesellschaftet. Die phänotypisch weiblichen Individuen sind durch Kleinwuchs, Gonadenhypoplasie bzw. -dysgenese und Pterygium colli gekennzeichnet. Daneben besteht häufig eine Aortenisthmusstenose oder eine andere Angiocardiopathie.

TABELLE 4

Syndrom	Chromosomenanomalie	häufigster Herzfehler
Mongolismus	21-Trisomie	A-V-Kanal
D-Trisomie	(13-15)-Trisomie	Ventrikelseptumdefekt oder Dextrocardie
E-Trisomie	(17-18)-Trisomie	Ventrikelseptumdefekt, Ductus Botalli
Ullrich-Turner-Syndrom	XO	Aortenisthmusstenose

Bei zahlreichen anderen Syndromen gehören Herzfehler zum Erscheinungsbild. Nach den heutigen Methoden können Chromosomenanomalien nicht nachgewiesen werden. Verursacht werden diese Krankheiten wohl durch Mutation einzelner Gene (McKUSICK). Die am häufigsten vorkommenden Beispiele sind: Marfan-Syndrom, Pseudoxanthoma elasticum, Osteogenesis imperfecta und Mucopolysaccharidosen wie z. B. die Pfaundler-Hurler'sche Krankheit.

Es konnte bis jetzt nicht nachgewiesen werden, daß durch eine bestimmte Chromosomenaberration ein isolierter cardialer Defekt erzeugt wird. Fast immer sind neben dem Herzen viele andere Organe betroffen. Nach McKUSICK ist auch nicht einzusehen, warum durch solch grobe Defekte, wie z. B. ein zusätzliches Chromosom, allein das Herz in seiner Entwicklung gestört sein soll.

Andere Autoren versuchten bereits, eine Erklärung familiär auftretender Herzfehler durch eine Chromosomenaberration zu finden. So beschrieben BÖÖK, SANTESSON und ZETTERQVIST eine Familie, in der Mutter und Sohn einen Vorhofseptumdefekt aufwiesen. Bei beiden fanden sich folgende Chromosomenabweichungen: Die Mutter hatte eine 19-20 Trisomie, fast alle Zellen besaßen also 47 Chromosomen. Bei dem Sohn entdeckte man ein ähnliches zusätzliches Chromosom der Gruppe 19-20, ihm fehlte aber das kleinste akrozentrische Chromosom, demnach hatte er zwar eine normale Chromosomenzahl, jedoch eine 19-20 Trisomie und nur ein 22 Chromosom.

SANCHEZ CASCOS untersuchte 1964 27 nicht familiäre Fälle von angebore-

renem Herzfehler auf Chromosomenaberrationen: 24 Fälle wiesen normale Idiogramme auf, die restlichen 3 Fälle waren Mongoloide und hatten demzufolge eine 21 Trisomie.

ANDERS, MOORES und EMANUEL fanden bei 156 Patienten mit angeborenen Herzfehlern in 4 Fällen unbedeutende Größenabweichungen des 16-Chromosom und in einem Fall ein abnorm geformtes 15-Chromosom. Diese Chromosomenanomalie bestand auch bei der Mutter des Patienten.

EIGENE ERGEBNISSE

Sechs Personen, die zu den oben aufgeführten Familien gehören, wurden auf Chromosomenanomalien hin untersucht. +)

Die Methodik der Chromosomenanalyse folgte mit gewissen Modifikationen den Angaben von MOORHEAD et al. und ist bei HOFFMANN ausführlich dargestellt.

TABELLE 5

Name	Vitium	Gesamtzahl der ausgezählten Metaphaseplatten	Chr. - Zahl pro Zelle		oder als 46 oder 45	Aneu- ploidie- rate
1. W. Hans- Jörg	DB	46	35	7	4	20 %
2. Si. Mathias	ASD	95	80	10	5	16 %
3. Si. Irene	EM	23	22	1	0	4, 4 %
4. K. Irmgard	DB	4 Idiogramme normal				
5. Gro. K. H.	Aist	5 Idiogramme normal				
6. G. Amalie	PS	Zellen haben 45 Chr., wobei ein Chr. der Gruppe C fehlt; Karyotyp 44 XO				

Aus den Präparaten der Personen 1-3 wurden mehrere Metaphasen ausge-

+) Frau Dr. M. Hirsch (Universitätskinderklinik München) überließ mir freundlichweise die Untersuchungsergebnisse.

zählt, die fast alle den normalen Chromosomensatz von 46 aufwiesen. Bei 16 % der Zellen fehlten ein oder mehrere Chromosomen; diese Abweichung entspricht der durch die Methode bedingten normalen Aneuploidierate.

Von Zellen des Patienten Nr. 4 wurden Idiogramme angefertigt, die keine Besonderheiten zeigten.

Fünf Idiogramme des Patienten Nr. 5 waren ebenfalls unauffällig. Bei dem fehlenden Chromosom der Gruppe C der Patientin Nr. 6 muß es sich um das zweite X-Chromosom handeln, da im Schleimhautabstrich keine Barr'schen Körperchen nachgewiesen werden konnten. Auch klinisch war die Diagnose Ullrich-Turner-Syndrom gestellt worden.

Zusammenfassung:

Von 6 Personen mit familiär gehäuft vorkommendem angeborenem Herzfehler hatten 5 normale Idiogramme. Bei der sechsten Person konnte der schon klinisch bestehende Verdacht auf ein Ullrich-Turner-Syndrom bestätigt werden, da nur ein X-Chromosom gefunden wurde.

ZUSAMMENFASSUNG

Es ist Aufgabe dieser Arbeit, am Beispiel von Familien mit gehäuft auftretenden angeborenen Herzfehlern die Möglichkeit der Vererbung von Herzmißbildungen nachzuprüfen.

Verschiedene Umweltfaktoren während der Schwangerschaft können Entwicklungsstörungen des kindlichen Herzens auslösen. Solche Faktoren sind Virusinfektionen der Mutter, mechanische Traumen, Sauerstoffmangel verschiedener Genese (Vergiftungen, Eibettstörungen). Lebensalter der Mutter, jahreszeitliche Einflüsse sowie Geburtsreihenfolge sind ohne Bedeutung.

Es werden aus der Literatur bekannt gewordene Familien mit multiplen angeborenen Herzfehlern zusammengestellt, bei denen als auslösende Ursache eine genetische Disposition diskutiert wird. Man nimmt ein multifaktorielles System an, das auch durch exogene Faktoren beeinflußt werden kann. Diese Annahme bestätigt sich durch das relativ hohe Vorkommen von Blutsverwandtschaft und körperlichen Mißbildungen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern. Statistische Zahlen über die Häufigkeit von Herzfehlern bei nachgeborenen Geschwistern (20 mal so hoch als in der übrigen Bevölkerung) und den Verwandten schließen sich an.

In 14 Familien, bei deren Kindern in der Münchener Universitätsklinik durch Herzkatheterisation ein angeborener Herzfehler diagnostiziert wurde, kamen 2 oder mehr angeborene Herzfehler vor. Nach ausführlichen Schwangerschaftsanamnesen, die exogen entstandene Herzfehler ausschließen sollten, fand sich nur in einem Fall eine durch Röntgenstrahlen, also nicht erblich bedingte Herzmißbildung. Blutsverwandtschaft kam in einer Familie und zusätzliche Mißbildungen bei 2 Kindern vor. In 13 Familien trat der Herzfehler unter Geschwistern oder Cousins auf, nur in einer Familie in zwei aufeinanderfolgenden Generationen. - Für diese Fälle wird ein Erbfaktor vermutet, der in einem Fall dominant, in einem Fall als rezessiver Erbgang mit voll penetrantem Gen und bei den übrigen Familien möglicherweise als einfach rezessiver Erbgang weitergegeben wird.

Chromosomenuntersuchungen zeigten bis auf ein Ullrich-Turner-Syndrom keine Abweichung von der Norm.

LITERATURVERZEICHNIS

- ALZAMORA, V. Pediatrics 12, 259 (1953)
- ABBOTT Etiologie of Congenital Cardiac Disease
Osler's Modern Medicine 3rd ed. 4, 612 (1927)
- ANDERS, J. M.; E. C. MOORES, and R. EMANUEL
CHROMOSOME studies in 156 Patients with con-
genital Heart Disease
British Heart Journal 5, 756 (1965)
- ANDERSON, R. C. Causative factors underlying congenital heart mal-
formations: patent ductus arteriosus
Pediatrics 14, 143 (1954)
- BÖÖK, J. A.; B. SANTESSON, P. ZETTERQVIST
Association between congenital Heart Malforma-
tion and Chromosomal Variations
Acta Paediatrica 50, 217 (1961)
- BÜCHNER, F. Zur Biologie und Pathologie der Entwicklung
Medizinische Klinik 47, 605 (1952)
- CAMPBELL, M. The genetics of congenital heart disease and situs
inversus in sibs
British Heart Journal 21, 65 (1959)
- CAMPBELL, M. Twins and congenital heart disease
Acta genetica 10, 443 (1961) Roma
- CARLETON, R. A.; W. H. ABELMANN and E. W. HANCOCK
Familial occurrence of congenital heart disease
New Engl. J. Med. 259, 1237 (1958)
- COBLENTZ und MATHIVAT Sténose pulmonaire congénitale chez deux soeurs
Arch. d. mal. d. coeur 45, 490 (1952)
- COURTER, S. R. ; FELSON, McGUIRE
Familial interauricular septal defect with mitral
stenosis
Amer. J. M. Sc. 216, 501 (1948)

- DAVIDSEN, H. G. Atrial septal defect in a Mother and her children
Acta med. scand. 160, 447 (1958)
- DEGENHARD, K. H. Acta genet. (Basel) 6, 246 (1956)
- EKSTRÖM, G. The Surgical Treatment of patent Ductus arterio-
sus
Acta chir. scand. 169, 98 (1952)
- ELLIS, R. W. B. Congenital Morbus Cordis in Two Sisters
Proc. roy. Soc. Med. 26, 511 (1932)
- ELSHOVE Congenital defect of heart; four cases in one family
Nederl. tijdschr. v. geneesk 95, 2768 (1951)
- FONO und LITTMANN Die kongenitalen Fehler des Herzens und der gros-
sen Gefäße
Leipzig 1957
- FUHRMANN, W. Diskordantes Auftreten angeborener Angiokardio-
pathien bei eineiigen Zwillingen
Z. menschl. Vererb.- u. Konstit. Lehre
34, 563 (1958)
- FUHRMANN, W. Untersuchungen zur Ätiologie der angeborenen
Angiokardiopathien
Acta genet. statist. med. 11, (1961)
- FUHRMANN, W. Genetische und exogene Faktoren in der Ätiologie
der angeborenen Angiokardiopathien
Fortschritte der Medizin 4, (1962)
- GOERTTLER, K. Beitrag path. Anat. 115, 33 (1955)
- GREBE, H. Familienbefunde bei letalen Herzmißbildungen
Acta genet. med. (Roma) 5, 257 (1956)
- GUTHEIL, H. und K. BACHMANN Zur Ätiologie angeborener Herzfehler
Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 569 (1961)
- HAGENMILLER, W.; O. ELL und J. ENDERS
Die Ätiologie angeborener Herzfehler mit eigenen
Beobachtungen über 5 Fälle von intrakardialer De-
fektbildung in einer Familie
Ärztl. Forschung 13, 447 (1959)

- HOFFMANN, G. Untersuchungen über Veränderungen von Zahl und Struktur der Chromosomen gesunder Personen im Blutkulturverfahren
Inaug.-Diss., Verlag Ch. Schön, München 1964
- IVENS, K. Angeborene Herzfehler bei fünf Geschwistern
Münchener Med. W.schrift 104, 769 (1962)
- JENNER Zit. bei FONO und LITTMANN: Die kongenitalen Fehler des Herzens und der großen Gefäße
Leipzig 1957
- JOYCE, C. and S. P. O'TOOLE Congenital heart disease. Report on an unusually high incidence in one family
Brit. Med. J. 4873, 1241 (1954)
- KJAERGAARD Patent ductus Botalli in 3 sisters
Acta med. scandinav. 125, 339 (1946)
- KNORRE, G. von Über Vererbung angeborener Herzfehler
Zeitschrift für menschliche Vererbungs- u. Konstitutionslehre 23, 695 (1939)
- LAMY, M.; J. de GROUCHY and O. SCHWEISGUTH Genetic and nongenetic factors in the etiology of congenital heart disease; a study of 1188 cases.
Amer. J. hum. Genet. 9, 17 (1957)
- LAMY, M.; O. SCHWEISGUTH Etiologie des malformations du coeur
Ann. paediatr. 171, 245 (1948)
- LAMY, M.; O. SCHWEISGUTH Enquete étiologique sur 304 malformations cardiaques congénitales
Ann. paediatr. 174, 65 (1950)
- LUCKSCH, F. und R. STOHR Über eine Herzfehler-Familie
Med. Klinik 32, 1631 (1936)
- MATZANDER, U. Über Erblichkeit und Morphogenese bei angeborenen Herzfehlern (Betrachtung an Hand eines eigenen Falles von familiärer Häufung angeborener Herzfehler)
Thoraxchirurgie 5, 356 (1958)

- McKEOWN, T.; G. MacMAHON and C. G. PARSONS
The familiar incidence of congenital malformations
of the heart
Brit. Heart J. 15, 273 (1953)
- McKUSICK, V. A. A Genetical View of Cardiovascular Disease
Circulation, Vol. XXX, 326 (1964)
- MEDVEI, C. V. und H. RÖSLER
Zur Erbbiologie angeborener Herzfehler
Zeitschrift für Klin. Med. 119, 527 (1932)
- MILDENBERGER, K. Über abnorme Einmündung der Pulmonalvenen in
das Herz und über das familiäre Auftreten ange-
borener Herzfehler
Frankfurt. Zeit. f. Pathologie 51, 427 (1937)
- MOORHEAD, P. S.; P. C. NOWELL; W. J. MELLMANN; D. M. BATTIPS and
D. A. HUNGERFORD Chromosome preparations of leukocytes cultured
from human peripheral blood
Exp. Cell Res. 20, 613 (1960)
- MOSS, A. J. Coarctation of the aorta in siblings
J. of Pediatr. 46, 707 (1955)
- PENTEK, E. und G. SZUTRELY
Kongenitales Vitium bei eineiigen Zwillingen
Gyermekgyogyaszat 10, 334 (1959)
- POLANI, P. E. and M. CAMPBELL
Aetiological study of congenital heart disease
Ann. Human Genet. 19, 209 (1955)
- RECORD, R. G. and T. McKEOWN
Observations relating to aetiology of patent ductus
arteriosus
Brit. Heart J. 15, 376 (1953)
- SANCHEZ CASGOS, A. Chromosome study in congenital cardiopathies
Arch. Inst. Cardiol. Mex. 34, 377 (1964)
- SCHELLONG, G. Beitr. path. Anat. 114, 212 (1954)

SCHÖNE, G. Über angeborene Herzfehler
Deut. Arch. f. klin. Medizin 184, 129 (1939)

SCHRADER, G. Zwei Beiträge zu den Herzmißbildungen
Zbl. Path. 42, 5 (1928)

SEITZ, R. und H. v. BAUMANN Familiäres Vorkommen von angeborenen Herz-
fehlern
Z. Kreisl. Forschung 27, 13 (1935)

SNELLING, G. B. Familial congenital Heart Disease
J. Amer. Med. Assn. 108, 1502 (1937)

TAYLOR, R. R. and B. E. POLLOCK Coarctation of the Aorta in 3 Members of a Family
Amer. Heart J. 45, 470 (1953)

TÖNDURY, G. Mißbildungen, ein entwicklungsphysiologisches
Problem
Münchn. Med. Wschr. 31, 1009 (1939)

TUCKER A. W. and T. D. KINNEY Interventricular septal defect (Roger's disease)
occurring in a mother and her 6 month fetus
Amer. Heart J. 30, 54 (1945)

UCHIDA, I. and R. ROWE Diskordant heart anomalies in twins
Amer. J. Human Genet. 9, 133 (1957)

WALKER, W. G. Coarctation of the Aorta in Father and Son
New England J. Med. 211, 1192 (1934)

WEIL, M. H. and B. J. ALLENSTEIN Familial occurrence of defects of the interatrial
septum
Circulation 20, 782 (1959)

WORCESTER Zit. bei CARLETON, R. A.; W. H. ABELMANN
and E. W. HANCOCK
Familial occurrence of congenital heart disease
New England J. Med. 259, 1237 (1958)

- ZETTERQVIST, P. Multiple occurrence of atrial septal defect in a family
Acta paediat. (Uppsala) 49, 741 (1960)
- ZIMMERMANN, H. A. and J. CURRAN
Familial incidence of congenital heart disease
Trans. Amer. Coll. Cardiol. 3, 203 (1953)

Herrn Professor WISKOTT danke ich dafür, daß mir an seiner Klinik die Untersuchungen zu dieser Arbeit ermöglicht wurden.

Herrn Privatdozent Dr. BÜHLMAYER danke ich für die leitende und beratende Führung bei der Ausarbeitung des Themas und Frau Dr. M. HIRSCH für die Überlassung der Ergebnisse ihrer Chromosomenuntersuchungen.

LEBENS LAUF

Ich wurde am 23. März 1939 in Leipzig als Tochter des Zahnarztes Dr. Werner Wendt und der Zahnärztin Dr. Helene Wendt geb. Altmeyer geboren. In Leipzig besuchte ich die Volksschule. Wir zogen 1949 nach Endbach Krs. Biedenkopf, von wo aus ich das Realgymnasium in Dillenburg besuchte und 1958 das Abitur bestand.

Im Sommer 1958 begann ich in Marburg/Lahn, Medizin zu studieren, wo ich auch das Vorphysikum ablegte. Meine weitere Studienzeit verbrachte ich bis auf zwei Frankfurter Semester in München. Dort bestand ich 1961 die ärztliche Vorprüfung und im Sommer 1964 das Staatsexamen.

Als Medizinalassistentin arbeitete ich auf der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Dillenburg, in der Privatfrauenklinik Dr. Roth in München, in der Universitätskinderklinik München und in der Medizinischen Universitätsklinik Marburg. Meine Medizinalassistentenzeit habe ich im Oktober 1966 beendet.



